



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

Prevalencia de Auto-anticuerpos contra antígenos neuronales en pacientes con trastornos del movimiento en una institución de tercer nivel.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGIA

PRESENTA

Nadia Alejandra Gandarilla Martínez

TUTOR DE TESIS

Dr. Héctor Rubén Martínez Hernández



Ciudad de México a 07 de agosto de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. PABLO LEON ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JOSÉ FERNANDO ZERMEÑO POHLS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

DR. HÉCTOR RUBÉN MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN.....	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
HIPOTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	18
JUSTIFICACION.....	19
METODOLOGIA	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	22
RESULTADO.....	22
REFERENCIAS.....	36

RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN PROPUESTA:

Antecedentes:

Los trastornos autoinmunitarios de los núcleos basales son síndromes clínicos mediados por auto-anticuerpos que afectan de manera predominante a los núcleos de la base y típicamente se presentan con alteraciones del movimiento y síntomas neuropsiquiátricos. Existen auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales descritos en la literatura en asociación con síndromes clínicos neurológicos o trastornos del movimiento específicos. La presencia de auto-anticuerpos ha sido ampliamente descrita en enfermedades auto-inmunitarias así como también en síndromes paraneoplásicos. Son pocos los estudios en los cuales se ha investigado la prevalencia de auto-anticuerpos en enfermedades neurológicas, en las cuales los trastornos del movimiento comprenden los signos y síntomas predominantes.

Material y métodos: Durante el período comprendido entre marzo 2015 a julio 2017, se captaron 34 pacientes con diversos trastornos del movimiento y sospecha de autoinmunidad. Se recopilaron características demográficas y clínicas, la prevalencia de auto-anticuerpos contra antígenos neuronales, estudios de gabinete complementarios realizados, tratamiento recibido y respuesta al tratamiento.

Resultados: Se identificaron 34 pacientes con trastornos del movimiento y sospecha de autoinmunidad, se dividieron en 5 grupos en base al trastorno predominante. El trastorno más prevalente fue ataxia (18 pacientes), seguido de discinesias orolinguales (8 pacientes y parkinsonismo (4 pacientes), sólo dos pacientes con distonía y 1 paciente con corea. El grupo de ataxia se encontraron anti-Yo (2 pacientes), anti GAD (1 paciente), anti-Ri (1 paciente), anti-Ma2 (1 paciente) y anti-TPO (1 paciente). Anti-NMDAR en los 8 pacientes con discinesias orolinguales y en el resto de los grupos no se identificaron anticuerpos contra antígenos neuronales. Se encontró neoplasia asociada en 3 pacientes con ataxia (2 cáncer papilar de tiroides y 1 con tumor ovárico), en el grupo con discinesias orolinguales (encefalitis anti-NMDAR) se documentó teratoma ovárico en una paciente y cáncer papilar de tiroides en otra.

Conclusiones: Los trastornos del movimiento pueden formar parte del espectro clínico de enfermedades autoinmunitarias y de síndromes paraneoplásicos tanto clásicos como

no clásicos. Por lo que su presencia en conjunto con auto-anticuerpos debe hacer sospechar de autoinmunidad y una causa potencialmente tratable.

1) ANTECEDENTES

La autoinmunidad es un proceso fisiológico normal. La presencia de auto-anticuerpos contra antígenos cerebrales se encuentra presente en individuos sanos.¹ Algunos autores han utilizado el término *immunculus* para referirse a esta red de auto-anticuerpos expresados de forma natural que interaccionan con diferentes antígenos extracelulares, de membrana, citoplasmáticos y nucleares. La diversidad de estos auto-anticuerpos está fuertemente influenciada por la edad y se mantiene marcadamente estable a través del tiempo.²

Una explicación para la multiplicidad de auto-anticuerpos reactivos contra antígenos cerebrales es que el cerebro es una región inmunoprivilegiada en la cual ningún componente inmunitario ni antígeno puede atravesar libremente. Esta exclusión es mantenida por la barrera hematoencefálica que evita el paso de proteínas solubles de más de 400 Da y por lo tanto previene que las células B se expongan a antígenos cerebrales. El sistema inmunitario no cuenta con mecanismos para establecer la tolerancia inmunológica o prevenir la formación de anticuerpos contra antígenos cerebrales es por ello que en el contexto de disrupción de la barrera hemato-encefálica se desencadena una respuesta mediada inmunológicamente la cual resulta perjudicial y ocasiona la expresión de enfermedad.³

Las enfermedades autoinmunes se consideran complejas y de etiología multifactorial ya que en ellas participan tanto factores ambientales como factores genéticos. Existen múltiples factores relacionados con la precipitación de la respuesta autoinmune entre ellos se consideran las enfermedades infecciosas, alteraciones vasculares, algunas neoplasias y en ocasiones esta puede ocurrir de forma espontánea sin algún factor asociado.¹

A pesar de ser poco comprendidos, se ha propuesto que los posibles mecanismos a través de los cuales las células inmunitarias y las proteínas entran al sistema nervioso central y cruzan la barrera hematoencefálica podrían ser los siguientes:

- a) Los linfocitos activados que tienen como objetivo antígenos cerebrales pueden cruzar la barrera hematoencefálica intacta y al reconocer el antígeno blanco pueden expandirse en el LCR o el parénquima cerebral.
- b) Las proteínas como los anticuerpos tienen escaso acceso al cerebro y al líquido cefalorraquídeo. En un individuo normal el total de inmunoglobulina G en LCR representa una fracción de 1/500 del total de inmunoglobulina G sérica. Por lo tanto cuando existe compromiso de la barrera hematoencefálica incrementa de manera sustancial la cantidad de anticuerpos que atraviesan la barrera hematoencefálica.
- c) La barrera hematoencefálica involucra la transferencia activa de moléculas y proteínas a través del endotelio hacia el parénquima cerebral. El endotelio cerebral tiene un gran número de transportadores y receptores localizados en el lumen.¹

Los auto-anticuerpos contra antígenos cerebrales se pueden englobar en tres grupos: a) los dirigidos contra antígenos intracelulares (Anti-Hu, anti-yo, anti-ri, anti Ma2, anti- CV2/CRMP5, antifisina), b) los dirigidos contra antígenos de membrana (Anti VGKC, Anti LGI1, Anti CASPR2, Anti NMDAR-1, Anti AMPAR, Anti- GABA, anti-mGluR1, anti-mGluR5, anti- VGCC), c) otros anticuerpos dirigidos contra otros antígenos (Anti GluR3, anti GAD 65, Anti TPO).

La presencia de auto-anticuerpos específicos ha sido descrita en múltiples enfermedades neurológicas y psiquiátricas por ejemplo: en individuos con trastorno obsesivo compulsivo, esquizofrenia, corea de Sydenham, PANDAS (Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection), encefalopatía de Hashimoto. También han sido reportados en enfermedades neurodegenerativas como esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, síndrome de Guillain Barré, neuropatía periférica crónica, neuritis óptica y enfermedad de Alzheimer.³

Levin y Cols. determinaron la prevalencia de anticuerpos dirigidos contra epítopes cerebrales en el suero de pacientes con enfermedad de Alzheimer, otras enfermedades neurodegenerativas, en individuos sanos de la misma edad e individuos jóvenes. Encontraron que al menos el 90% de los sueros analizados (independientemente del grupo) contenía auto-anticuerpos cerebrales reactivos sin embargo observaron que la unión de anticuerpos a elementos cerebrales (principalmente superficie neuronal) se correlacionaba estrechamente con el perfil de anticuerpos en el suero y no con la edad o la presencia de enfermedad neurodegenerativa. Proponen que la presencia de auto-anticuerpos reactivos iniciaría o exacerbaría la patología asociada con enfermedades neurodegenerativas que incluiría la disrupción de la barrera hematoencefálica.³

En el estudio realizado por Hammer y Cols. en el que analizaron la prevalencia de anticuerpos contra la subunidad NR1 del receptor de N-Metil- D- Aspartato en 1325 pacientes sanos y 1492 pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas (1081 pacientes con esquizofrenia, 263 pacientes con enfermedad de Parkinson, 148 con alteraciones afectivas), encontraron una prevalencia similar en todos los grupos estudiados de 10%, con similar distribución de los títulos e isotipos de IgG (los más frecuentes fueron IgM, seguido de IgA y un pequeño porcentaje de IgG.⁴ El mismo grupo de investigación publica estudio en el que se determinó un panel de 25 auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos cerebrales específicos en diferentes grupos: individuos sanos n=1703 y con enfermedades neuropsiquiátricas (esquizofrenia, trastornos afectivos, evento vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y trastorno límite de la personalidad) n= 2533. Reportaron una prevalencia similar entre los individuos sanos y los enfermos de los diferentes anticuerpos, siendo los más prevalentes los dirigidos contra NMDAR1 en 10%, seguidos de amifisina (2%), ARHGAP26 (1.3%), CASPR2 (0.9%), MOG (0.8%), GAD 65 (0.5%), Ma2 (0.5%), Yo (0.4%) y Ma1 (0.4%). Se encontraron otros anticuerpos en < 0.1% de los individuos (Anti- AMPAR- $\frac{1}{2}$, AQP4, CV2, Tr/DNER, DPPX- IF1, GABAR- B1/B2, GAD67, GLRA1b, GRM1, GRM5, Hu, LGI1, recoverina, Ri, ZIC4). Finalmente el

grupo cuestiona el rol patológico de los anticuerpos en enfermedad al no encontrar diferencia comparable entre el grupo de enfermos y sanos.²

Algunos de los diferentes auto-anticuerpos reconocidos se han asociado fuertemente con enfermedades neurológicas autoinmunes y con síndromes paraneoplásicos, dentro de los cuales los trastornos del movimiento forman parte esencial del cuadro clínico.⁵

El término trastornos del movimiento se refiere a una variedad de enfermedades neurológicas que implican disfunción de los núcleos de la base. Los trastornos prototípicos como parkinsonismo, corea, distonía son resultado de enfermedades estructurales cerebrales o degenerativas aunque también pueden manifestarse como signo de involucro cerebral en diversas enfermedades sistémicas, infecciosas, metabólicas, endocrinológicas, autoinmunes y paraneoplásicas.⁶

Las enfermedades infecciosas en las cuales se han descrito trastornos del movimiento pero en las cuales un anticuerpo específico no juega un rol en la fisiopatogenia son:

- a) Enfermedad de Whipple: el 50% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas; 40% desarrolla parálisis supranuclear de la mirada y puede haber alteraciones posturales y parkinsonismo. En 20% de los casos se presentan oscilaciones pendulares de convergencia-divergencia en conjunto con una miorritmia oculo-masticatoria.
- b) Tuberculosis: la frecuencia de trastornos del movimiento es de 17%, el más frecuente es temblor, aunque también se ha reportado corea, distonía, mioclono y parkinsonismo. Sin embargo estas manifestaciones tienen correlato estructural con la presencia de lesiones vasculares en núcleos de la base o tuberculomas en el 50%.
- c) Neurosífilis: la infección por *Treponema Pallidum* puede causar síntomas que semejan un síndrome corticobasal con elevación del brazo, bradicinesia asimétrica y mioclono. Otros trastornos que pueden presentarse son parkinsonismo, corea y ataxia.

- d) VIH: la prevalencia de trastornos del movimiento varía de 2- 44%. Hemicorea hemibalismo es el trastorno más observado, parkinsonismo en 5- 50% y suele presentarse en el contexto de encefalopatía por VIH; distonia, mioclono y opsoclono- mioclono suelen ser manifestaciones raras y pueden ocurrir en el contexto de infecciones oportunistas.
- e) Estreptococo beta-hemolítico del grupo A: el 25% de los pacientes con fiebre reumática desarrollarán Corea de Sydenham (movimientos orofaciales, tics, corea, disartria, trastorno obsesivo compulsivo).
- f) Infecciones virales: de la familia Herpesviridae, Herpesvirus se ha asociado con corea, atetosis, tics, parkinsonismo; Epstein Barr con opsoclono-mioclono; Citomegalovirus con corea y parkinsonismo; varicela Zóster con mioclono, hemicorea, ataxia y parkinsonismo. Otros virus RNA que puede provocar trastornos del movimiento son West Nile (opsoclono-mioclono, parkinsonismo), paramixoviridae (mioclono, corea y parkinsonismo), virus de la familia Picornaviridae (parkinsonismo).⁶

La manifestación de trastornos del movimiento en enfermedades autoinmunes o en asociación con anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales de superficie ha sido ampliamente estudiada. El Lupus eritematoso sistémico (LES) y síndrome antifosfolípidos (SAF) constituyen dos desórdenes autoinmunes complejos que pueden tener un cuadro variado de manifestaciones neurológicas entre ellas trastornos del movimiento. El trastorno más frecuente es corea, para el cual se ha descrito una prevalencia de 2- 3%; usualmente se presenta en el primer año del diagnóstico o puede preceder al mismo. En una serie de 50 pacientes con corea publicada por Cervera y Cols. se encontró que 58% tenían diagnóstico de LES, 30% SAF primario y 12% un síndrome Lupus-like; reportaron una media de edad de 21 años, predominancia del sexo femenino (96%), lateralidad bilateral en 55% y unilateral en 45%. El anticoagulante lúpico se identificó en 92%, anticuerpos anticardiolipina en 91% y antinucleares en 82%.⁷ La corea asociada a LES se acompaña de otras manifestaciones como crisis epilépticas, eventos vasculares cerebrales, alteración cognitiva, cambios en la personalidad y psicosis. La corea asociada a SAF no difiere de la asociada a LES, se ha reportado una prevalencia de 1.3% en ambas se describe el rol de los anticuerpos

antifosfolípidos como factor fisiopatogénico aunque no mecanismo no ha sido bien esclarecido. Se ha propuesto que los anticuerpos penetran al SNC a través de una barrera hematoencefálica dañada y se unen a estructuras ricas en fosfolípidos, como los núcleos de la base y de esta manera alteran su función.⁵ Otra alteración del movimiento descrita en pacientes con LES es parkinsonismo, aunque no se conoce el mecanismo patogénico se han demostrado en algunos casos anticuerpos dirigidos contra neuronas dopaminérgicas. El involucro cerebeloso se ha estimado que ocurre en 2% de los pacientes con LES y se va a caracterizar por la presencia de ataxia de inicio agudo o subagudo sin otros síndromes neuropsiquiátricos.⁶

El síndrome de Sjögren es un trastorno autoinmune caracterizado por la infiltración linfocítica y destrucción de las glándulas salivares y lacrimales, con anticuerpos Anti- SSA y Anti SSB. Se han reportado complicaciones neurológicas en 1.5- 2.5% de los casos. Se ha descrito una serie de alteraciones del movimiento como parkinsonismo, descrita en dos grupos de pacientes: unos con acinesia prominente, lesiones hiperintensas de sustancia blanca y poca respuesta a levodopa, en cambio el otro grupo de pacientes semeja Enfermedad de Parkinson idiopática, tienen IRM normal y responden al tratamiento con levodopa.⁶ Otros trastornos asociados son corea y distonia.⁵

Otra enfermedad autoinmune que también tiene manifestaciones neurológicas hasta en 10- 50% de los pacientes es la enfermedad celíaca. Ataxia cerebelosa es la manifestación neurológica más frecuente en esta enfermedad, se va a caracterizar por un síndrome cerebeloso progresivo de inicio en la quinta década de la vida. Los hallazgos clínicos más frecuentes son ataxia de la marcha (100%), ataxia de las extremidades (75-90%), anormalidades oculomotoras (85%), disartria (66%) y pérdida de la sensibilidad profunda. El mecanismo por el cual se produce la ataxia no está bien comprendido, aunque se sugiere un mecanismo inmunológicamente mediado por la presencia de anticuerpos circulantes (anti- gliadina, anti- transglutaminasa tipo 2, 6 y 3, anti-péptidos de gliadinadeaminadaIgG e IgA). En una serie de pacientes estudiados controles sanos, con ataxia hereditaria, ataxia esporádica y atrofia de sistemas múltiples se identificó una frecuencia de anticuerpos anti-gliadina en 41% de las

ataxias esporádicas contras 12-15 % en los otros grupos. Otros trastornos del movimiento reportados en enfermedad celíaca son discinesia paroxística no cinetogénica, corea, mioclono y parkinsonismo.⁵

Otro espectro de enfermedades neurológicas con base fisiopatológica mediada inmunológicamente y en las cuales es frecuente que se manifiesten trastornos del movimiento son las encefalitis autoinmunes. Las encefalitis se van a caracterizar por presentar anticuerpos contra antígenos de superficie o proteínas sinápticas. La detección de anticuerpos contra antígenos específicos se asocia a un síndrome clínico característico que puede ocurrir en presencia o ausencia de cáncer. La encefalitis asociada a la presencia de anticuerpos contra NMDAR es la más común, es más frecuente en mujeres jóvenes y niños. El síndrome se desarrolla como un proceso con múltiples etapas: inicialmente un cuadro viral inespecífico, seguido de síntomas psiquiátricos, pérdida de la memoria, crisis, disminución en el estado de consciencia, movimientos anormales (discinesias orofaciales, apendiculares, troncales y posturas distónicas), inestabilidad autonómica e hipoventilación. El análisis de LCR frecuentemente reportará pleocitosis a expensas de linfocitos, hasta el 60% de los pacientes tiene bandas oligoclonales. De las pacientes que se presentan con el síndrome clínico compatible 55% de las mayores de 18 años tendrán un teratoma bilateral o unilateral asociado y sólo 15% de las menores de 14 años lo tendrán.^{8,9,10}

La encefalitis asociada a anticuerpos contra el receptor AMPA (Anti-AMPA) afecta a mujeres en edad media que presentan un cuadro clínico de encefalitis límbica. 70% tienen un tumor asociado en timo, pulmón o cáncer de mama y frecuentemente tienen otros anticuerpos asociados (peroxidasa tiroidea, SOX, ANA) que sugieren susceptibilidad a autoinmunidad. Otra encefalitis con un cuadro clínicos similar corresponde a la asociada a Anti- GABA B receptor en la cual la mitad de los casos se asocia con cáncer de células pequeñas de pulmón o tumor neuroendocrino; suele asociarse con la presencia de anti GAD.⁸ Otra encefalitis reconocida es la asociada a la presencia de anticuerpos anti-LGI1 que previamente se atribuía a anticuerpos contra canales de potasio. El cuadro clínico es de encefalitis límbica con alteraciones de la memoria, confusión, crisis distónicas faciobraquiales y disfunción en el sueño REM. Las

crisis faciobraquiales pueden ocurrir hasta 60-100 veces por día. Menos del 20% de los casos estarán asociados a una neoplasia subyacente.^{8, 11}

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos representan otro grupo de enfermedades neurológicas en las cuales los trastornos del movimiento forman parte de las manifestaciones cardinales. El síndrome neurológico paraneoplásico (SNP) se definió de forma inicial como un síndrome neurológico de causa incierta asociado con la presencia de cáncer sin un aparente correlato fisiopatológico entre las dos entidades. Sin embargo en las últimas dos décadas se describió la presencia de anticuerpos anti-neuronales contra antígenos ectópicos expresados por las células tumorales, por lo que determinó que se trata de un síndrome mediado inmunológicamente. Ocurre en el 0.01% de todos los pacientes con cáncer.¹² Los tumores involucrados en los síndromes paraneoplásicos expresan proteínas neuroendocrinas (cáncer de células pequeñas, neuroblastoma), afectan órganos con propiedades inmunoregulatoras (timoma) o contienen tejido neuronal maduro o inmaduro (teratoma). Los tumores que se originan de células que producen inmunoglobulinas (discrasias de células plasmáticas, linfomas de células B) más frecuentemente comprometen el sistema nervioso periférico. Alrededor de 3-5% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, 15-20% con timoma y 3-10% con neoplasias relacionadas a células B desarrollaran SNP, en otras neoplasias la incidencia es menor a 1%.¹³

Existe un grupo de anticuerpos anti-neuronales los cuales se denominan como “*bien caracterizados*” que sirven para precisar, en presencia de un síndrome neurológico asociado, el diagnóstico de SNP. Tal es el caso de los Anti-Hu, Anti-Yo, Anti-Ri, CV2/CRMP5, Ma1, Ma2 y amfifisina.¹²

Desde noviembre de 2002 un panel de neurólogos expertos en el campo de los síndromes paraneoplásicos comenzaron a establecer lineamientos para determinar con mayor precisión los criterios diagnósticos de los síndromes paraneoplásicos neurológicos con la finalidad de homogeneizar los resultados entre las diferentes series de pacientes y entre los distintos centros y de esta manera identificar nuevas asociaciones entre tumores y síndromes clínicos. El panel revisó los criterios

diagnósticos existentes de los diferentes síndromes clásicos. Posteriormente el panel revisó todos los anticuerpos onconeurales reportados y estableció las condiciones para identificar aquellos denominaron “síndromes bien caracterizados”. El panel concluyó que los criterios diagnósticos para síndrome paraneoplásico deben basarse en la presencia o ausencia de cáncer y en la definición de *síndrome clásico* y la presencia de anticuerpos anti-neuronales *bien caracterizados*.¹⁴

Los SNP clásicos se caracterizan por un inicio subagudo de los síntomas, una asociación temporal con cáncer (el cáncer se desarrolla dentro de los 5 años del diagnóstico de SNP), una presentación clínica típica, la presencia de anticuerpos onconeurales “bien caracterizados” o pueden estar ausentes y la mejoría del síndrome tras el tratamiento del tumor.¹² En 70% de los pacientes los síntomas neurológicos serán la primera manifestación de un tumor y de ellos 70-80% tendrán al primer tamizaje diagnóstico de cáncer.¹³ Por lo tanto la presencia de un síndrome clásico obliga a la búsqueda de un tumor oculto independientemente del estatus de anticuerpos.¹⁴

Dentro de los síndromes clásicos descritos se encuentran:

Encefalomiелitis.- se utiliza para definir a aquellos pacientes con cáncer que desarrollan disfunción clínica o patológica en varios niveles del sistema nervioso central incluido el sistema nervioso periférico y plexos mientéricos. Se ha asociado a la presencia de diversos anticuerpos: anti-Ma2, anti-Hu, anti-CV2/CRMP5 y anti-Ri.⁸

Encefalitis límbica.- síndrome de inicio subagudo (días hasta 12 semanas) caracterizado por la presencia de crisis epilépticas, confusión síntomas psiquiátricos y alteración de la memoria a corto plazo. El diagnóstico definitivo debe incluir evidencia radiológica o neuropatológica de involucro del sistema límbico. Existe evidencia de inflamación en líquido cefalorraquídeo en 80% de los pacientes. Cuando se trata de síndrome paraneoplásico los tumores relacionados son cáncer de células pequeñas, neoplasias testiculares de células germinales, timoma, linfoma Hodgkin o teratoma. Se ha clasificado en diferentes subfenotipos de acuerdo a la localización de los diferentes antígenos blanco. Por ejemplo la encefalitis límbica con anticuerpos contra antígenos intracelulares: Hu, Ma2, CRMP5 y amfifisina. Los pacientes con Anti-Hu desarrollan un

síndrome clínico que puede comenzar de forma focal como encefalitis límbica y posteriormente transformarse en una encefalomiелitis multifocal; en la mayoría de ellos el tumor relacionado es el cáncer de células pequeñas de pulmón. Aunque también la epilepsia parcial continua y el estado epiléptico focal complejo refractario pueden ser los síntomas iniciales de encefalitis asociada a anti-Hu. Los anti-Ma2 se asocian con encefalitis que típicamente afecta el sistema límbico, el hipotálamo y el tallo cerebral por lo tanto las manifestaciones clínicas son disfunción del sistema límbico, somnolencia diurna excesiva, narcolepsia, hiperfagia, déficits hormonales. Los trastornos del movimiento asociados a este tipo de anticuerpos en el contexto de una encefalitis corresponden a hipocinesia severa, parálisis supranuclear de la mirada, distonia orofacial y mandibular que interfiere con el lenguaje y la masticación. Cuando se encuentran presentes anti-Ma1 y anti-Ma2 se manifiesta predominantemente un síndrome cerebelar y datos de disfunción del tallo cerebral. En adultos jóvenes la encefalitis por anti-Ma2 generalmente se asocia a tumor testicular de células germinales, mientras que en adultos mayores los tumores más asociados son cáncer de mama y cáncer de células pequeñas de pulmón.

La encefalitis asociada a anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales de superficie como los dirigidos contra canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC) se puede manifestar como un síndrome de encefalitis límbica típica o como un síndrome de Morvan. Los anticuerpos relacionados con la primera son los Kv1.1 mientras que los relacionados con neuromiotonía y síndrome de Morvan son Kv1.2. El 30% de los pacientes con anticuerpos contra VGKC tendrá neoplasia.¹³

Degeneración cerebelosa subaguda.- se caracteriza por la presencia de síndrome pancerebeloso discapacitante de menos de 12 semanas de evolución y que en estudio de resonancia magnética no exista atrofia cerebelosa. Los tumores con los que se ha asociado son cáncer de células pequeñas de pulmón, tumores ginecológicos, cáncer de mama y linfoma Hodgkin. Múltiples respuestas inmunes se han asociado a este síndrome neurológico: anti-Yo asociada a la presencia de neoplasias ginecológicas o cáncer de mama, anti-Tr asociado a linfoma Hodgkin, anticuerpos contra canales de calcio dependientes de voltaje esta respuesta ocurre en 41% de los pacientes con

cáncer de células pequeñas de pulmón asociado o no al síndrome de Eaton Lambert. El 23% de pacientes con degeneración cerebelar y cáncer de pulmón tienen Anti- Hu y una minoría tienen Anti- CRMP 5 o amfifisina.¹³

La ataxia cerebelar autoinmune (ACA) es un diagnóstico diferencial en pacientes que se presentan con signos y síntomas de enfermedad cerebelosa. Se han reportado 30 diferentes anticuerpos que van dirigidos contra antígenos cerebrales en pacientes con ACA muchos de los cuales son de origen paraneoplásico. La mayoría de estos anticuerpos se encuentran involucrados en la regulación de la homeostasis del calcio en las células de Purkinje. Desde la primera descripción en el año 2000 se han descrito 5 casos de ataxia por Anti-mGluR1, que es un receptor de superficie celular cuyo ligando natural es el neurotransmisor glutamato. En los casos descritos de ataxia por mGluR1 la mediana de edad fue de 50 años; el cuadro clínico consiste en ataxia de la marcha y de las extremidades, también puede haber ataxia troncal, disartria, alteraciones oculares (nistagmo, oscilopsia, opsoclonos leve). En el estudio por IRM de los 5 pacientes con ACA por anti-mGluR1, en 2 se reportó atrofia cerebelar, en uno hiperintensidad anormal difusa en todo el cerebelo y los restantes 2 se reportó normal. En 3 de los 5 casos se reportó asociación con tumores malignos 2 de ellos con linfoma de Hodgkin y uno con adenocarcinoma de la próstata. Los anticuerpos anti-Homer 3 (intracelulares) se han reportado en dos pacientes en asociación con un síndrome clínico de ataxia irreversible con vértigo, náusea, vómito y en un caso se reportaron signos de encefalitis. En ninguno de los dos se encontró neoplasia asociada. En 2010 se identificaron por primera vez y se reportaron en 2014 los anticuerpos llamados anti ITPR1 (también anti-Sj) que se dirigen contra ITPR1 que es un ligando no selectivo de canal catiónico y funcionalmente es homólogo al receptor de rianodina. Desde su reporte se han descrito solo 4 casos con ataxia cerebelar. No se reportó asociación con neoplasia maligna, aunque se ha reportado la expresión de ITPR1 en cáncer de mama, melanoma y linfoma. La ACA en asociación con anticuerpos anti- CARP VIII se ha reportado en 2 pacientes. CARP VIII pertenece a una familia de metaloenzimas de zinc. El síndrome clínico descrito es de ataxia de la marcha, vértigo, nistagmo horizontal o vertical, temblor de intención, disartria. En ambos pacientes se identificó cáncer: en uno melanoma y en el otro recurrencia de cáncer ovárico.¹⁵

En 2006 se reportaron por primera vez los anticuerpos contra la proteína cinasa C gamma (PKC γ) en un hombre con degeneración cerebelarparaneoplásica (DCP) y en un segundo paciente con ataxia de las extremidades y de la marcha, vértigo, vómito y disdiadococinesia. Se correlacionó cáncer de células no pequeñas de pulmón en el primera paciente, cuyo tejido tuvo alta expresión de PKC γ e inmunorreacción con el suero del paciente corroborándose el origen paraneoplásico.¹⁶

Los anticuerpos contra la proteínas delta- 2 del receptor de glutamato (miembro de la familiar de receptores de neurotransmisores excitatorios) se describieron en 2 niños con ataxia cerebelar, en 4 mujeres con encefalitis límbica y un niño con encefalitis y crisis focales refractarias. En este grupo de pacientes se observó una asociación con anticuerpos contra receptores épsilon 2 de glutamato (NR2B) y anticuerpos contra receptor de glutamato zeta 2. No se asociaron tumores malignos, sin embargo en todos los casos hubo un antecedente de infección o vacunación.¹⁶

ARHGAP26 es una proteína activadora de GTPasa de localización intracelular, involucrada en la organización de actina, mantener el ciclo celular y control transcripcional. Los anticuerpos contra esta proteína, también conocidos como anti- Ca, se describieron en 2010. Se han publicado 4 casos los cuales tuvieron un inicio subagudo de ataxia cerebelar, disartria y nistagmo evocado con la mirada. Otros síntomas asociados fueron hiperekplexia en un paciente y déficit neuropsicológico en otro paciente. En los 4 pacientes se documentó en estudios de neuroimagen atrofia cerebelar durante la evolución del cuadro clínico. Sólo en un paciente se reportó carcinoma de ovario en asociación con CA 125, CA 15-3.¹⁶

Los canales de calcio son el la principal conexión entra la membrana celular y el calcio intracelular y pueden dividirse en dependientes de ligando o dependientes de voltaje. Juegan un rol importante en la transmisión glutamatérgica, por ejemplo en neurotransmisores que dependen de calcio y en la liberación de vesículas en las terminales sinápticas y postsinápticas. Los anti- VGCC se han reportado en pacientes con degeneración cerebelarparaneoplásica y en pacientes con ataxia cerebelar no

paraneoplásica. Graus y colaboradores reportaron una serie de 16 pacientes con anti-VGCC, de los cuales 9 no tenían evidencia de síndrome de Eaton Lambert y 14 de ellos fueron negativos a Anti- Hu. Bürk y Cols. Reportaron una serie de 8 pacientes con Anti VGCC de origen no paraneoplásico y encontraron síntomas adicionales como alteraciones cognitivas, espasticidad, alteración de la propiocepción, visión doble, disfagia, disfunción autonómica. En la serie de Graus el tumor más frecuente asociado fue cáncer de pulmón de células pequeñas.¹⁶

Los anticuerpos anti-Yo reconocen a la proteína CDR2 (cerebellar degeneration-related 2) naturalmente expresada en cerebelo, tallo cerebral y en tumores ginecológicos. Se describieron por primera vez en 1983 y se han publicado cientos de casos cuya manifestación cardinal es la de un síndrome pancerebeloso con ataxia troncal y apendicular, disartria y nistagmo en downbeat. Otros signos y síntomas acompañantes descritos son neuropatía periférica, disfagia, diplopía, vértigo y alteración cognitiva. Usualmente los anti-Yo se han asociado a neoplasias ginecológicas, mientras en que varones se han encontrado en asociación con adenocarcinomas.¹⁵

Están descritos dos anticuerpos en pacientes con ataxia cerebelar autoinmune que reconocen antígenos contra el soma y las dendritas de las células de Purkinje pero no parecen estar relacionados con las vías de glutamato/calcio. Se han reportado 9 casos de pacientes con síndromes neurológicos y anticuerpos anti-PCA2, de los cuales 3 tenían un cuadro predominante de ataxia cerebelar y en otros 6 un cuadro de encefalitis límbica o encefalitis de tallo, neuropatía autonómica, síndrome miasteniforme de Eaton Lambert y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Este anticuerpo tiene frecuente asociación con otros como Anti- Hu, anti-CV2/CRMP 5, anti-AChr, Anti VGCC. En la serie de pacientes descrita únicamente se reportó un caso de cáncer de células pequeña de pulmón en asociación con anti-PCA2. En anticuerpo anti-Tr fue descrito por primera vez en 1976 por Trotter y Cols. en una mujer de 21 años con degeneración cerebelar subaguda y linfoma de Hodgkin; otros 5 casos de pacientes con anti- Tr, síndrome pancerebeloso y enfermedad de Hodgkin, fueron reportados por

Graus y cols; 2 de ellos tenían otras manifestaciones neurológicas adicionales como respuesta plantar extensora, y neuropatía óptica retrobulbar.¹⁵

Opsoclonus-mioclonus- síndrome caracterizado por la presencia de movimientos sacádicos multidireccionales (horizontal, vertical y torsionales, involuntarios, arrítmicos y caóticos acompañado de mioclonias en las extremidades y tronco así como ataxia cerebeler, temblor y encefalopatía. Los hallazgos por patología e IRM sugieren desinhibición del núcleo fastigio del cerebelo como uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos. Este síndrome puede ocurrir en el contexto de infección, alteraciones tóxico-metabólicas y mecanismos paraneoplásicos. En los niños se ha asociado a la presencia de neuroblastoma en 50% de los casos y en adultos se ha encontrado en asociación con cáncer de pulmón, cáncer de ovario y cáncer de mama. La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos negativos sólo un subgrupo, predominantemente con cáncer de ovario o mama tienen anticuerpos anti-Ri en asociación con datos de involucro de tallo cerebral así como disfunción cerebeler.¹³

Neuronopatía sensitiva/neuropatía sensitivo motora.-se caracteriza por daño primario al cuerpo de la neurona, se caracteriza por inicio subagudo (menos de 12 semanas de evolución) de cuadro de parestesias, dolor, asimetría de los síntomas al inicio, con involucro de las 4 extremidades, pérdida propioceptiva en las regiones afectadas y estudios electrofisiológicos que demuestren involucro restringido a fibras sensitivas con potenciales de acción del nervio sensitivo ausentes en al menos un nervio estudiado. Otros pacientes además de presentar síntomas sensitivos compatibles con la definición de neuronopatía también muestran afectación motora severa que puede estar provocada por involucro de las motoneuronas en las astas anteriores de la médulas espinal o por alteración en los nervios periféricos. Estos síndromes por lo general se asocian con cáncer de células pequeñas de pulmón y la presencia de anticuerpos anti HU o contra CV2.¹⁴

Los estudios de prevalencia de SNP son raros, en un estudio multicéntrico Europeo que se incluyeron 979 pacientes se identificó en 78% la presencia de síndromes clásicos y sólo en 22% síndromes no clásicos.

Los síndromes paraneoplásicos denominados como “no clásicos” corresponde a un grupo heterogéneo de síndrome neurológicos con manifestaciones clínicas variables que pueden semejar enfermedad neurológica no paraneoplásica por lo que representan un reto diagnóstico. Tal es el caso del síndrome del hombre rígido, retinopatía asociada a cáncer, neuritis óptica, mielitis, mielopatía necrotizante, enfermedad de motoneurona, enfermedad extrapiramidal/corea, neuropatía aguda sensorimotora, poliradiculitis aguda y crónica, pandisautonomía aguda y neuritis braquial.¹² En un estudio publicado por Berger y Cols. Se identificaron 50 pacientes con SNP y anticuerpos onconeurales, de ellos el 56% tuvieron síndromes clásicos mientras que el 44% manifestaron síndrome no clásicos. El síndrome clásico más frecuente fue la degeneración cerebelar subaguda y los no clásicos más frecuentes fueron: rombencefalitis y neuropatías sensorimotora subaguda. Los anticuerpos más frecuentes en ambos grupos fueron los anti-Hu.¹²

2) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El término trastornos del movimiento se refiere a una variedad de diferentes trastornos neurológicos que clásicamente involucran la disfunción de núcleos de la base o el cerebelo y se traducen en una disminución o incremento de los movimientos corporales. Los trastornos del movimiento prototípicos como parkinsonismo, corea, distonía comúnmente resultan de una variedad de enfermedades neurodegenerativas o estructurales cerebrales, sin embargo, también pueden ser producidos por un involucramiento del sistema nervioso central por otras enfermedades sistémicas: infecciosas, metabólicas, endocrinológicas, paraneoplásicas y autoinmunitarias. La importancia del reconocimiento temprano de la presencia de un proceso patogénico mediado de manera inmunológica en estos trastornos se debe a que el inicio temprano de tratamiento inmunomodulador puede ser efectivo en suprimir la respuesta autoinmune y además permitiría dirigir abordaje hacia la búsqueda de una neoplasia subyacente u otras etiologías potencialmente tratables. El presente estudio pretende contestar a la pregunta: ¿Cuál es la prevalencia de auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos cerebrales en pacientes adultos con trastornos del movimiento de inicio

reciente? y ¿Cuál es la prevalencia de cada auto-anticuerpo específico en cada uno de los trastornos del movimiento?

3) HIPÓTESIS

Hipótesis nula:

En pacientes adultos con trastornos del movimiento de reciente inicio la prevalencia de auto-anticuerpos es mayor al 50%.

Hipótesis alternas:

-En pacientes adultos con trastornos del movimiento de reciente inicio la prevalencia de auto-anticuerpos es menor al 50%.

-La presencia de síndromes clínicos con trastornos del movimiento, antes descritos, que incluyen trastornos del movimiento se asocian a auto-anticuerpos específicos en pacientes adultos mexicanos.

4) OBJETIVOS

Objetivo General: Determinar la prevalencia de auto-anticuerpos contra antígenos cerebrales en líquido cefalorraquídeo y suero de pacientes adultos con trastornos del movimiento de reciente inicio.

Objetivos específicos:

1. Caracterizar el tipo de anticuerpo más frecuente en toda la población elegida.
2. Caracterizar el tipo de anticuerpo más frecuente en cada grupo de pacientes con un trastorno del movimiento específico.
3. Determinar el porcentaje de pacientes con neoplasia asociada en cada uno de los grupos de trastornos del movimiento de reciente inicio y su asociación con auto-anticuerpos específicos.

5) JUSTIFICACIÓN

En los últimos 10 años se han descrito múltiples síndromes clínicos asociados con auto-anticuerpos dirigidos contra antígenos neuronales y se ha descrito una adecuada respuesta y/o resolución completa del cuadro clínico con inmunoterapia. Es por ello, que la determinación de un proceso patogénico de etiología mediada inmunológicamente permitiría identificar los pacientes que se beneficiarían de tratamientos inmunomoduladores. Además, los auto-anticuerpos contra antígenos neuronales (principalmente contra los componentes intracelulares) también han sido descritos en asociación con síndromes paraneoplásicos; lo anterior es de suma importancia ya que la determinación de dichos anticuerpos fundamentaría la búsqueda intencionada de neoplasias malignas y si el cuadro clínico neurológico fuera consecuencia de ello es posible la resolución completa del mismo a través del manejo de la neoplasia. Por lo tanto el presente estudio pretende determinar la prevalencia de auto-anticuerpos y la caracterización de estos auto-anticuerpos en pacientes con trastornos del movimiento, para de esta manera poder ofrecer tratamiento inmunomodulador.

6) METODOLOGÍA

Diseño: estudio transversal analítico

Población y muestra:

Universo de trabajo: los pacientes que acudieron a valoración al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en los diferentes servicios: urgencias y consulta externa.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años cuya causa de búsqueda de atención médica en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía fuera la presencia de un síndrome neurológico en el cual alguno de los siguientes trastornos del movimiento (corea, distonía, balismo, mioclonus, opsoclonus-mioclonus, parkinsonismo, temblor, ataxia cerebelosa, estereotipias, discinesias orolinguales, temblor palatino, miórritmia) formara parte de los signos cardinales.

Población elegible: Pacientes mayores de 18 años con alguno de los trastornos del movimiento antes descritos, cuya causa no fuera secundarios a enfermedad neurodegenerativa, genética, metabólica o estructural (tumoral, vascular, por depósito)

Población participante: Pacientes mayores de 18 años con algún trastorno del movimiento (corea, distonía, balismo, mioclono, opsoclonus-mioclonus, parkinsonismo, temblor, ataxia cerebelosa, estereotipias, discinesias orofaciales, temblor palatino, miorritmia), que no fuera secundario a enfermedades neurodegenerativas, genéticas, metabólicas o estructurales (tumores, vasculares, por depósito) y que aceptaron participar en el estudio y aquellos de los cuales se completó la información requerida para realizar el análisis estadístico.

Para objetivar los hallazgos clínicos de los diferentes trastornos del movimiento utilizamos diferentes escalas clínicas.

- 1) Escala de Movimientos Involuntarios Anormales (AIMS) en caso de coreas y trastornos del movimientos mixtos.
- 2) Parte motora de la Escala Unificada para enfermedad de Parkinson (UPDRS) en caso de parkinsonismo
- 3) Escala de Fahn-Tolosa-Marin en caso de temblor.
- 4) Escala de Burke-Fahn-Marsden en caso de distonia (generalizada).
- 5) Escala unificada para mioclonias
- 6) Escala para el abordaje de Ataxias (SARA).

En caso de trastornos mixtos utilizamos, en los que fue muy evidente el predominio de alguno de los trastornos se utilizaron escalas específicas.

Cálculo de la muestra:

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, pues sólo se contó con la población que acudió a valoración al instituto. Se buscó un nivel alfa <0.05 y una confiabilidad de 0.95.

Criterios de selección del estudio

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Pacientes con alguno de los siguientes trastornos del movimiento: corea, distonía, balismo, mioclono, opsoclonus, parkinsonismo, temblor, ataxia

cerebelosa, estereotipias, discinesias orofaciales, temblor palatino y mioclonías que cumplieron los criterios siguientes:

- a. Que las manifestaciones no fueran explicables por enfermedades neurodegenerativas, genéticas, metabólicas, estructurales (tumores, vasculares, por depósito). Lo anterior demostrado por estudio de imagen, (resonancia magnética de encéfalo), ausencia de historia familiar de enfermedad genética, ausencia de sospecha clínica de enfermedad neurodegenerativa y el perfil metabólico correspondiente para cada trastorno en particular que excluyera una etiología metabólica

Variables

Variables dependientes:

Prevalencia general de auto-anticuerpos: cuantitativa, discreta, se expresó en porcentaje.

Presencia o ausencia de los diferentes auto-anticuerpos (Anti-Hu, Anti- yo, Anti-ri, Anti VGKC, Anti CV-2/CRMP5, Anti-NMDAR-1 y Anti-NMDAR-2, Anti-AMPA, Anti-GABA, Anti- GAD 65): cualitativa, dicotómica, nominal

Título promedio de los autoanticuerpos reportados cuantitativamente, específico tanto en el LCR como en suero para cada grupo de trastorno del movimiento: cuantitativa discreta

Prevalencia de cada auto-anticuerpo en particular para cada grupo de trastorno del movimiento: cuantitativa, discreta, se expresó como porcentaje

Prevalencia de neoplasia asociada: cuantitativa, discreta, se expresó como porcentaje

Porcentaje de pacientes que recibió inmunomodulador, cuantitativa discreta, se expresó como porcentaje.

Tipo de inmunomodulador recibido cuantitativa discreta, expresada en porcentaje

Variables independientes:

Edad: cuantitativa, discreta

Sexo: cualitativa, dicotómica, nominal

Estado civil: cualitativa, politómica, nominal

Escolaridad: cualitativa, politómica, nominal

Ocupación: cualitativa, politómica

Comorbilidades: cualitativa, politómica nominal

Presencia de enfermedades autoinmunes conocidas: cualitativa, dicotómica, nominal

Puntaje en escala de evaluación de cada trastorno del movimiento específico, cuantitativa, discreta, expresada en mediana y con rangos

Análisis Estadístico

Se realizó análisis con IBM SPSS statistics versión 23 2015, se determinaron medianas, medias, porcentajes, rangos.

7) RESULTADOS

Durante el período comprendido de marzo 2015 a julio 2017 se identificaron un total de 34 pacientes con trastornos del movimiento y sospecha de proceso autoinmune subyacente. La sospecha de autoinmunidad se fundamentó en la mayoría de los casos debido a un establecimiento subagudo del cuadro, una rápida evolución, la variabilidad del fenotipo clínico encontrado en comparación con los trastornos del movimiento idiopáticos y la exclusión de causas secundarias (estructurales, metabólicas, infecciosas).

Los pacientes se clasificaron en grupos de acuerdo al trastorno predominante: 1)Ataxia, 2)Parkinsonismo, 3)Discinesias orolinguales, 4) Corea y 5) Distonía. En el grupo de ataxias se incluyeron un total de 19 pacientes (55.8%), 8 (23.5%) con discinesias orolinguales, 4 (11.7%) con parkinsonismo, 2 (5.8%) con distonía y 1 paciente con corea (2.9%).

La mediana de edad de los pacientes al inicio del padecimiento fue a los 41 años, 20 (47.6%) fueron del género femenino. La mayoría de los pacientes procedían de la zona centro del país (Ciudad de México, Estado de México y Puebla) y un menor

porcentaje de la zona sur (Oaxaca, Guerrero, Chiapas, Veracruz). En cuanto a ocupación 12 (36.4%) se dedicaban al hogar, 7 (21.2%) eran empleados, 4 (12.1%) profesionistas y 8 (24.2%) estaban desempleados. 18 pacientes (52.9%) tuvieron un nivel de estudio de secundaria o menor (primaria, analfabeta), 8 (23.5%) estudiaron la preparatoria y 8 (23.5%) tenían un nivel universitario (*Tabla 1*).

La más comorbilidad más prevalente fue el uso de tabaco en 10 pacientes (29.4%), 6 (17.6%) padecían hipertensión arterial sistémica, 6 (17.6%) dislipidemia, 2 (5.8%) diabetes mellitus tipo 2, 2 con enfermedad tiroidea conocida (hipotiroidismo y antecedente de tiroiditis), 1 con artritis reumatoide, 2 pacientes con diagnóstico de epilepsia, una paciente con evento vascular cerebral de tipo isquémico previo al inicio del padecimiento y otra paciente con el antecedente de carcinoma de endometrio para lo cual se le había realizado histerectomía total abdominal, salpingooforectomía bilateral y disección pélvica bilateral. De los antecedentes familiares relevantes fue que 9 pacientes (26.4%) tenían familiares con cáncer en 1° grado y 5 (14.7%) tenían historia familiar de enfermedades reumatológicas (*Tabla 2*).

Tabla 1. Características demográficas de la población

	N= 34
Edad	
Media (DE)	42.5 (15.2)
Mediana (Rango)	41 (17-67)
Género	
Femenino (%)	20 (47.6)
Masculino (%)	14 (33.3)
Lugar de procedencia	
Zona Centro ¹ (%)	29 (85.3)
Zona Sur ² (%)	5 (14.7)
Ocupación	
Ama de casa (%)	12 (36.4)
Ninguna (%)	8 (24.2)
Empleado (%)	7 (21.2)
Profesionista (%)	4 (12.1)
Escolaridad	
Secundaria o menos (%)	18 (52.9)
Preparatoria (%)	8 (23.5)
Universitaria (%)	8 (23.5)
Educación, años	
Media (DE)	9.9 (4.1)
Mediana (Rango)	9 (0-18)

Tabla 2. Comorbilidades y antecedentes familiares

	N (%)
Comorbilidades	
Obesidad	5 (14.7)
Tabaquismo	10 (29.4)
Toxicomanías	2 (5.8)
Exposiciones	5 (14.7)
Alergias	4 (11.7)
Hipertensión arterial	6 (17.6)
Diabetes mellitus	2 (5.8)
Dislipidemia	6 (17.6)
Enf. Tiroidea	2 (5.8)
Epilepsia	2 (5.8)
Enf. Vascular cerebral	1 (2.9)
Enf. Reumatológica	1 (2.9)
Antecedente neoplasia	1 (2.9)
Antecedentes familiares	
Consanguinidad	1 (2.9)
Epilepsia	3 (8.8)
Demencia	3 (8.8)
Cáncer en 1° grado	9 (26.4)
Enf. reumatológica	5 (14.7)

Al hacer la estratificación por grupos, en el grupo de pacientes con ataxia se encontró que la mediana de edad al inicio de los síntomas fue de 49 años, 12 (63.2%) fueron mujeres, 13 (68.4%) fueron evaluados por primera vez en nuestra institución en el servicio de consulta externa y 6 (31.6%) en el servicio de urgencias. La mediana de tiempo de evolución del trastorno del movimiento fue de 44.5 semanas. La mediana de tiempo que transcurrió desde el inicio de los síntomas hasta que los pacientes fueron evaluados por un especialista en trastornos del movimiento fue de 53 semanas con un rango entre 11.7 a 372 semanas. La sospecha de autoinmunidad se estableció en una mediana de 37 semanas. Los 19 pacientes requirieron hospitalización y la media de tiempo fue de 19 días. En el grupo de los pacientes con discinesias orolinguales la media de edad fue de 27.5 años, 4 (50%) de los pacientes fueron del género femenino. La evaluación inicial de los pacientes fue en el servicio de urgencias de nuestra institución en el 100% de los casos. La mediana de tiempo de evolución del padecimiento fue de 4.2 semanas, el tiempo transcurrido hasta evaluación por especialista en trastornos del movimiento fue de 8.2 semanas. La sospecha de autoinmunidad se estableció muy cercana al tiempo de evaluación inicial en nuestra institución, con una mediana de 4.4 semanas. Los 8 pacientes requirieron hospitalización y estuvieron una mediana de 43 días, siendo el mínimo de tiempo de hospitalización de 29 días y el máximo de 185 días.

En el grupo de pacientes con parkinsonismo (n=4) se incluyeron 3 pacientes con este trastorno y un paciente con probable síndrome de persona rígida. La mediana de edad para este grupo fue de 54 años, 2 (50%) fueron mujeres, 3 (75%) fueron evaluados por primera vez en la institución en el servicio de consulta externa y sólo el paciente con síndrome de persona rígida ingresó por el servicio de urgencias. La mediana de tiempo de evolución del padecimiento en este grupo 75.4 semanas, el tiempo hasta valoración por especialista en trastornos del movimiento fue una mediana de 102 semanas y la sospecha de autoinmunidad también con una mediana de 102 semanas. Los 4 pacientes tuvieron al menos una hospitalización, la mediana de tiempo fue de 21.5 días (Tabla 3).

De los síntomas reportados por los pacientes los más prevalentes para cada grupo fueron: alteración de la atención en 5 (26.3%), alteración visuoespacial 5 (26.3%),

trastorno del sueño 7 (36.8%), crisis epilépticas 4 (21.1%) y 18 (94.7%) tuvieron alteraciones de la marcha en el grupo de ataxias. Los pacientes con discinesias orolinguales tuvieron en gran porcentaje alteraciones neuropsiquiátricas, 3 (37.5%) presentaron cefalea como síntoma inicial, alteración de la atención, de la memoria, del lenguaje y del sueño en 7 pacientes (87.5%). Los 8 pacientes tuvieron alteración de la conducta y crisis epilépticas. Otras manifestaciones frecuentes fueron alteración ejecutiva en 6 (75%) y alteración de la conducta 6 (75%). En el grupo de pacientes con parkinsonismo las alteraciones más frecuentemente reportadas fueron trastorno de la marcha y disartria en 3 (75%) 2 pacientes reportaron alteración de la atención, de la memoria, alteración de la deglución y rigidez axial. El paciente con sospecha de síndrome de persona rígida tuvo un cuadro de evolución aguda de rigidez axial, espasmos musculares desencadenados por ruido en extremidades inferiores, dificultad para la ingesta por la presencia de trismus.

Tabla 3. Evaluación inicial y tiempo de inicio de los síntomas

	Ataxias n= 17	Parkinsonismos n= 4	Discinesias orolinguales n=8
Edad			
Media (DE)	46.4± 14	53.2 ± 19.1	27.5 ± 7
Mediana (Rango)	49 (17-63)	54 (33-72)	24 (20-38)
Género			
Femenino (%)	12 (63.2)	2 (50)	4 (50)
Masculino (%)	7 (36.8)	2 (50)	4 (50)
Evaluación inicial			
Consulta externa (%)	13 (68.4)	3 (75)	0 (0)
Urgencias (%)	6 (31.6)	1 (25)	8 (100)
Tiempo de evolución , S			
Media (DE)	62.6 ± 77)	75.4 ± 75	9.6 ± 11.1
Mediana (Rango)	44.5 (0.2-308)	75.4 (0.4-150.4)	4.2 (2-34.4)
Tiempo hasta valoración por especialista TM, S			
Media (DE)	81 ± 84	90.5 ± 84.7	11.7± 10.3
Mediana (Rango)	53 (11.7-372)	102 (0.6-169)	8.2 (4-35)
Tiempo hasta sospecha autoinmunidad, S			
Media (DE)	61.4 ± 55.3	90.5 ± 84.7	8.2 ± 11.2
Mediana (Rango)	37 (8-197.6)	102 (0.6-169)	4.4 (3-35.8)
Hospitalización (%)	19 (100)	4 (100)	8 (100)
Tiempo, días			
Media (DE)	19 ± 13.2	22 ± 19.8	80 ± 66
Mediana (Rango)	15 (5-55)	21.5 (3-42)	43 (29-185)

En la exploración física neurológica en el grupo de las ataxias se encontró que 7 pacientes (36.8%) tenían deterioro cognitivo, 10 (52.6%) disartria escándida, en 4 (21%) se encontró nistagmo y alteración de la mirada vertical. El patrón más prevalente fue ataxia con síntomas axiales y apendiculares en 13 pacientes (68.4%) y 6 pacientes

(31.6%) sólo con síntomas axiales. Se documentó afectación de la vía piramidal en 5 pacientes (26.3%) y alteración sensitiva propioceptiva en 6 (31.5%). La mediana de puntaje en la escala de SARA fue de 13.5, con un rango de los puntajes entre 5 y 33 (Tabla 4). De los trastornos adicionales del movimiento documentados en los pacientes con ataxia el más prevalente fue parkinsonismo en 5 (26.3%), sólo se encontró 1 paciente con mioclonías espontáneas de las cuatro extremidades tanto proximales como distales, 1 con coreoatetosis de miembros torácicos y 1 paciente con distonía.

Tabla 4. Caracterización clínica de los pacientes con ataxia

N=18	n (%)
<i>Signos neurológicos</i>	
Deterioro cognitivo	7 (36.8)
Disartria escándida	10 (52.6)
Nistagmo	4 (21)
Alteración de la deglución	7 (36.8)
Alteración de la mirada vertical	4 (21)
Ataxia con síntomas axiales	6 (31.6)
Ataxia con síntomas axiales y apendiculares	13 (68.4)
Síndrome piramidal	5 (26.3)
Síndrome sensitivo exteroceptivo	0 (0)
Síndrome sensitivo propioceptivo	6 (31.5)
<i>Puntaje en escala de SARA</i>	
Media (DE)	16.6 ± 8.6
Mediana (Rango)	13.5 (5-33)

Los pacientes con discinesias orolinguales se encontraron el 100% con disminución del nivel de conciencia y disfunción cognitiva, con alteraciones del habla siendo lo más frecuente el mutismo en 4 (50%), los 8 pacientes tuvieron catatonía y disfunción autonómica. Se realizó la escala AIMS a todos los pacientes y se encontró una mediana 15 puntos, el puntaje mínimo fue de 9 y el máximo de 33. (Tabla) Otros trastornos adicionales del movimiento a las discinesias orolinguales fueron corea generalizada (1 paciente), coreoatetosis de miembros torácicos (1 paciente), estereotipias en 5 pacientes (62.5%), distonía en 4 (50%) y mioclonías en 1 paciente (Tabla). La totalidad del grupo de pacientes con discinesias orolinguales se diagnosticó con encefalitis por anticuerpos anti-NMDAR tanto por las características clínicas como los resultados en estudios paraclínicos. A todos los pacientes se le realizó

electroencefalograma y se encontró disfunción generalizada severa en 6 (75%) y disfunción focal temporal en 1 (12.5%). En cuanto a los criterios inmunológicos se encontraron bandas oligoclonales en líquido cefalorraquídeo en la mitad de los pacientes, el 100% tuvo anticuerpos anti-NMDAr en líquido cefalorraquídeo y 7 (87.5%) tuvieron además pleocitosis de líquido cefalorraquídeo (> 5 leucocitos por mm³) (Tabla 5).

Tabla 5. Caracterización clínica de los pacientes con discinesias orolinguales

N= 8	n (%)
<i>Signos neurológicos</i>	
Disminución del nivel de conciencia	8 (100)
<i>Disfunción cognitiva</i>	
<i>Alteración del habla</i>	
Taquifemia	1 (12.5)
Mutismo	4 (50)
Discinesias orolinguales	8 (100)
Corea generalizada	1 (12.5)
Coreoatetosis	1 (12.5)
Estereotipias	5 (62.5)
Catatonía	8 (100)
Disfunción autonómica	8 (100)
<i>Puntaje en escala AIMS Mediana (Rango)</i>	15 (9-33)
<i>Estudios paraclínicos</i>	
Pleocitosis LCR ¹	7 (87.5)
Bandas oligoclonales	4 (50)
<i>Anticuerpos anti-NMDA</i>	
Anticuerpos anti-NMDA en LCR	8 (100)
<i>Electroencefalograma</i>	
Disfunción focal temporal	1 (12.5)
Disfunción generalizada	6 (75)
Leve	0 (0)
Moderada	0 (0)
Severa	6 (75)

Los 3 pacientes con parkinsonismo tuvieron un predominio rígido acinético, sin temblor postural, con rigidez de predominio apendicular 2 de ellos y el otro con rigidez de predominio axial. La marcha se encontró con amplitud disminuida en los 3 y braceo disminuido bilateral en 2 de ellos. Todos tuvieron alteración de la postura con ligero encorvamiento. El paciente con probable síndrome de persona rígida, se encontró con rigidez de predominio axial, contracción de los maseteros y espasmos musculares dolorosos en extremidades, desencadenados con estímulos táctiles y auditivos. Presentó disautonomías y evento súbito de contracción de músculos faríngeos con

paro respiratorio por lo que requirió intubación orotraqueal y sedación prolongada por la alteración ventilatoria secundaria a contracciones musculares sostenidas.

Dentro de los estudios realizados como parte del abordaje diagnóstico en la mayoría de los pacientes se realizó punción lumbar, la cual fue anormal en 6 (31.6%) de los pacientes con ataxia con una mediana de células de 1 hasta 6 por mm^3 y una mediana de proteínas de 32 hasta 91.9. En los pacientes con parkinsonismo sólo 1 tuvo un citoquímico anormal por un conteo de células de 11 por mm^3 y 60 mg/dL de proteínas. El 87.5 % de los pacientes con discinesias orolinguales tuvieron un citoquímico anormal por la presencia pleocitosis, con una mediana de células de 7 por mm^3 hasta 48.

En cuanto a la prevalencia de los auto-anticuerpos contra antígenos no neuronales, se encontró lo siguiente: 8 pacientes con ataxia (42.1%) tuvieron anticuerpos antinucleares positivos, 3 de ellos a títulos de 1:320, 3 con títulos de 1:640 y 1 paciente con títulos de 1:1280. Los anticuerpos anti-DNAn se reportaron positivos en 3 pacientes, 1 con títulos < 25 y 2 con títulos mayores a 25; se encontraron títulos de anti-DNAn en 60, en el paciente con antecedente de artritis reumatoide. Los anticuerpos anti-SSA también fueron positivos en 3 pacientes (15.8%), uno con títulos de 15.7 y dos con títulos de 45.5 y 303.6 respectivamente. Los pacientes con títulos altos de anti-SSA fueron diagnosticados con síndrome de sjögren corroborado con biopsia de glándula salival. Los anti-SSB se encontraron positivos en 2 pacientes a títulos no significativos. Un solo paciente reportó anticuerpos anti-gliadina IgA. Se encontraron títulos de anticuerpos antiperoxidasa a títulos de 667 en una mujer con ataxia, parkinsonismo, crisis epilépticas y deterioro cognitiva, la cual fue diagnosticada con encefalopatía respondedora a esteroides.

En el grupo con discinesias orolinguales sólo un paciente se encontró con anticuerpos antinucleares a título de 1:160 y positividad para anti-DNAn en títulos menores a 25. Los 3 pacientes con parkinsonismo tuvieron anticuerpos anti nucleares positivos 2 de ellos en títulos de 1:160 y 1 con títulos de 1:1280. Sólo uno tuvo anticuerpos anti-DNAn en título < 25. Un paciente tuvo anticuerpos anti-gliadina IgA y anti-gliadina IgG (Tabla 6).

Se realizó determinación de anticuerpos contra antígenos neuronales entre los pacientes de los diversos grupos, encontrándose positividad para anticuerpos anti-

NMDAr en líquido cefalorraquídeo en todos los pacientes con discinesias orolinguales y un cuadro clínico compatible con encefalitis límbica. Se documentó la presencia de anti-Yo en 2 pacientes con ataxia (10.5%), anti-Ri en una paciente, anti GAD a títulos de 397 en la paciente con antecedente de carcinoma

Tabla 6. Hallazgos de punción lumbar y anticuerpos encontrados

	Ataxias n= 17	Parkinsonismos n= 4	Discinesias orolinguales n=8
Punción lumbar anormal (%)	6 (31.6)	1 (25)	7 (87.5)
Células (mediana, rango)	1 (0-6)	2 (1-11)	8 (5-48)
Proteínas (mediana, rango)	32 (2-91.9)	28 (23-60)	29 (19-71)
Anticuerpos antinucleares (%)	8 (42.1)	4 (100)	2 (25)
1:160	0 (0)	2 (50)	1 (12.5)
1:320	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
1:640	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
1:1280	1 (5.3)	1 (25)	0 (0)
Anticuerpos anti-DNA _n (%)	3 (15.8)	1 (25)	1 (12.5)
<25	1 (5.3)	1 (25)	1 (12.5)
>25	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
Anticuerpos Anti-SSA (%)	3 (15.8)	0 (0)	0 (0)
15-40	1 (5.3)		
40-300	1 (5.3)		
>300	1 (5.3)		
Anticuerpos Anti-SSB (%)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
Anticardiolipina IgM (%)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
Anticardiolipina IgA (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
Anti-β2 glicoproteínas IgA (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
Anti-β2 glicoproteínas IgM (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
Anti-Gliadina IgA (%)	1 (5.3)	1 (25)	0 (0)
Anti-Gliadina IgG (%)	0 (0)	1 (25)	0 (0)
Anticitoplasma de neutrofilos (%)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)

metaplásico de endometrio y cuadro clínico de ataxia, polineuropatía sensitivo motora y coreoatetosis de miembros torácicos. Se reportó un título indeterminado de anti- Ma2 en una paciente con ataxia, parkinsonismo, deterioro cognitivo y alteración de la mirada vertical. En la paciente con corea generalizada no se identificó ningún tipo de anticuerpo.

Los fármacos sintomáticos recibidos por los pacientes fueron amantadina, en 3 (15.8%) de los pacientes con ataxia y en 4 (50%) de los pacientes con discinesias orolinguales. Levodopa/carbidopa en 2 pacientes (10.5%) del grupo de ataxias con parkinsonismo. Lorazepam en 7 (87.5%) de los pacientes con discinesias orolinguales para el manejo de catatonía. El 87.5% de los pacientes con encefalitis anti-NMDAr

requirieron manejo con quetiapina por agitación psicomotriz e inició de fármacos antiepilépticos. De los 19 pacientes con ataxia 13 (68.4%) recibieron tratamiento inmunomodulador, de estos todos recibieron metilprednisolona, 5 (26.3%) fueron sometidos además a plasmaféresis, 2 (10.5%) fueron tratados con inmunoglobulina y 3 (15.8%) fueron tratados con ciclofosfamida, sólo 1 paciente recibió. Se reportó mejoría de los síntomas sin remisión en 7 pacientes (36.8%). Todos los pacientes del grupo de discinesias orolinguales (con diagnóstico de encefalitis anti-NMDAr) recibieron tratamiento inmunomodulador, todos recibieron metilprednisolona y plasmaféresis como primera línea de tratamiento y 2 requirieron inmunoglobulina intravenosa, 6 (75%) recibió una primera dosis de ciclofosfamida durante el internamiento y sólo una paciente refractaria recibió tratamiento con rituximab. De los 8 pacientes se reportó mejoría del cuadro en 6 (75%), los 2 casos refractarios fueron de pacientes con encefalitis NMDAr asociada a neoplasia, en el primer caso se documentó la presencia de teratoma ovárico y fue la paciente que además discinesias orolinguales desarrolló corea generalizada, fue tratada con ooforectomía bilateral, en la otra paciente se documentó la presencia carcinoma papilar de tiroides por lo cual se realizó tiroidectomía. Sólo 2 pacientes con parkinsonismo recibieron tratamiento con metilprednisolona, sin otra maniobra inmunomoduladora. Los dos pacientes tuvieron mejoría parcial de algunos síntomas (Tabla 8).

Tabla 7. Prevalencia de anticuerpos contra antígenos neuronales

	Ataxias n= 17	Parkinsonismos n=4	Discinesias orolinguales n=8
Anticuerpos Anti-peroxidasa (%) Título (Mediana, Rango)	1 (5.3) 0.3 (0-667)	0 (0) 1.3 (0.8-2.3)	0 (0) 0.4 (0-25.9)
Bandas oligoclonales en LCR	2 (10.5)	0 (0)	4 (50)
Anti-NMDAr en suero (%)	1 (5.3)	0 (0)	3 (37.5)
Anti-NMDAr en LCR (%)	1 (5.3)	0 (0)	5 (62.5)
Anti-Hu (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-Yo (%)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
Anti-Ri (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
Anti-Ma2 (%)	1 (5.3)	0 (0)	0 (0)
Anti-CV2/CRMP5 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-GAD65 (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Anti-Amfifisina (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabla 8. Tratamiento recibido y respuesta clínica

	Ataxias n= 17	Parkinsonismos n =4	Discinesias orolinguales n = 8
Fármacos utilizados			
Amantadina	3 (15.8)	0 (0)	4 (50)
LVD/CBD	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)
Benzodiacepina	3 (15.8)	1 (12.5)	7 (87.5)
Trihexifenidilo	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)
Quetiapina	1 (5.3)	0 (0)	7 (87.5)
FAE	2 (10.5)	1 (12.5)	7 (87.5)
Inmunomodulador (%)	13 (68.4)	2 (50)	8 (100)
Metilprednisolona (%)	13 (68.4)	2 (50)	7 (87.5)
Plasmaféresis (%)	5 (26.3)	0 (0)	8 (100)
Inmunoglobulina (%)	2 (10.5)	0 (0)	2 (25)
Ciclofosfamida (%)	3 (15.8)	0 (0)	6 (75)
Rituximab (%)	1 (5.3)	0 (0)	1 (12.5)
Esteroides oral (%)	7 (36.8)	1 (25)	1 (12.5)
Inmunosupresor oral (%)	4 (21.1)	0 (0)	0 (0)
Respuesta al tratamiento (%)			
Mejoría	7 (36.8)	2 (50)	6 (75)
Sin mejoría			

Los hallazgos característicos por resonancia magnética de los pacientes con ataxia fue la presencia de atrofia en 12 (63.2%), predominantemente frontal y parietotemporal y se encontró atrofia cerebelosa en 8 (78.9%). En los pacientes con discinesias orolinguales los principales hallazgos fueron la hiperintensidad de hipocampos y parahipocampos de manera bilateral. En los pacientes con parkinsonismo únicamente se documentó atrofia generalizada.

Los patrones encontrados de PET-CT cerebral fueron distintos entre los grupos, los pacientes con ataxia se encontraron con hipometabolismo moderado frontal 5 (26.3%), hipometabolismo moderado parietal 21%, hipometabolismo moderado occipital 26.3%, hipometabolismo moderado del cerebelo 26.3%, sólo un paciente tuvo hipermetabolismo del estriado e hipermetabolismo del cerebelo. Se encontró hipometabolismo moderado frontal en 5 (62.5%), hipometabolismo moderado temporal 5 (62.5%), hipometabolismo severo parietal 5 (62.5%), hipometabolismo severo occipital 7 (87.5%), se encontró simultáneamente a las áreas de hipometabolismo zonas de hipermetabolismo en distintos lóbulos, en 3 pacientes se identificó

hipermetabolismo de caudado y putamen. Los pacientes con parkinsonismo mostraron zonas de hipometabolismo de predominio frontotemporoparietal, 1 paciente con hipometabolismo del caudado y putamen y un paciente tuvo hipermetabolismo del estriado.

Entre los diferentes grupos durante la evaluación clínica se identificaron 3 pacientes con enfermedad reumatológica definida: 2 pacientes con síndrome de sjögren y ataxia y 1 paciente, ya conocido con diagnóstico de artritis reumatoide, con ataxia y anticuerpos con especificidad para lupus eritematoso sistémico, aunque sin clasificarse aún esta enfermedad. En el grupo de las ataxias se encontraron anticuerpos anti-Yo en 2 pacientes, en ninguno de los dos se documentó neoplasia asociada, una paciente se encontró con anti-Ri y cáncer de ovario con implantes a epiplón. En la paciente con antecedente de carcinoma de endometrio, que cursó con ataxia y coreoatetosis se encontraron anti-GAD. En otra paciente con ataxia, que desarrolló además encefalitis límbica posterior al inicio de la ataxia, no se encontró anticuerpo sin embargo se documentó la presencia carcinoma papilar de tiroides. Una paciente cursó con encefalopatía respondedora a esteroides y se encontraron anticuerpos anti-TPO a títulos elevados.

8) DISCUSIÓN

En nuestro estudio se incluyó una muestra de 34 pacientes que acudieron a valoración nuestra institución durante el período comprendido entre marzo 2015 y julio 2017 el mayor grupo consistió en los pacientes con ataxia, estos pacientes se pueden dividir fenotípicamente en aquellos con ataxia autoinmune versus aquellos con ataxia sospechosa de degeneración cerebelar paraneoplásica. En nuestra serie en los pacientes con ataxia autoinmune se asociaron algunas enfermedades reumatológicas como síndrome de sjögren y artritis reumatoide. En la literatura se ha descrito la presencia de parkinsonismo asociado a síndrome de sjögren y bien no se ha descrito una clara asociación entre ataxia y síndrome de Sjögren. En una de las pacientes diagnosticada con síndrome de Sjögren y con ataxia, se encontró también parkinsonismo de tipo rígido acinético, por lo que pudiera establecer una posible relación causal. No se ha reportado ataxia en pacientes con artritis reumatoide, sin

embargo en ese paciente se documentó la presencia de anticuerpos anti-nucleares en títulos 1:640 con positividad de anticuerpos anti-DNA a títulos elevados (60) lo cuales tienen especificidad para LES, que si bien clínicamente no se cumplían los criterios para esta enfermedad pudiera no sólo tratarse de un epifenómeno sino más bien de un efecto fisiopatogénico directo de los anticuerpos. El grupo de pacientes con sospecha de degeneración cerebelar paraneoplásica se identificaron por la presencia de anti-yo (2 de ellos), la demostración de asociación con neoplasia (2 pacientes, carcinoma papilar de tiroides y carcinoma metaplásico de endometrio). En otro paciente sin anticuerpo contra antígeno neuronal identificado y ataxia se encontró carcinoma papilar de tiroides. Llama la atención que se haya encontrado cáncer papilar de tiroides, ya que no existen reportes de caso hasta al momento de degeneración cerebelar paraneoplásica asociada a este tipo de tumor, por lo que será interesante en el seguimiento clínico corroborar que el síndrome es efecto de un fenómeno inmunológico producido por el tumor y que no se trata de un hallazgo incidental no relacionado causalmente con la ataxia. Una paciente con ataxia cerebelosa y adenocarcinoma de ovario al momento del diagnóstico se encontró con metástasis a epiplón.

El grupo con discinesias orolinguales fue el grupo con la mayor prevalencia de anticuerpos positivos, ya que en todos se identificó anti-NMDAr en líquido cefalorraquídeo. De los 8 pacientes, en 2 se encontró tumor asociado una mujer con un síndrome clásico de encefalitis anti-NMDAr y teratoma ovárico con poca respuesta tras el tratamiento del tumor y manejo inmunomodulador más allá de la tercer línea. En la otra paciente se reportó algo inusual para un paciente con encefalitis anti.NMDAR la asociación con carcinoma papilar de tiroides, para lo cual también se realizó tiroidectomía y recibió tratamiento inmunomodulador con mínima mejoría,

Dos pacientes del grupo de parkinsonismo como trastorno del movimiento predominante, tuvieron anticuerpos positivos con especificidad para LES, sin embargo no se conocían con la enfermedad ni se reportaron otros síntomas de apoyo al diagnóstico. De los dos pacientes con positividad para anti-TPO (cuadro clínico de ataxia, parkinsonismo, deterioro cognitivo) una cursó con un cuadro de encefalopatía respondedora a esteroides y títulos > 500 y el otro paciente con distonía axial y trastorno de la marcha con rigidez y de igual manera títulos > 500. A pesar de una

sospecha clínica inicial de síndrome de persona rígida, los anticuerpos anti-GAD se reportaron negativos.

9) CONCLUSIONES

En los pacientes con diversos trastornos del movimiento se identificó la prevalencia de auto-anticuerpos (indicadores de posible enfermedad sistémica autoinmune o como marcadores de síndromes paraneoplásicos) en más de la mitad de los pacientes, en muchos de ellos se realizó la detección temprana de neoplasia en etapas localizadas del tumor, gracias a la combinación de un síndrome neurológico clásico y la presencia de anticuerpos intraneuronales bien determinados. Por lo tanto la búsqueda intencionada de anticuerpos relacionados con trastornos del movimiento específicos tanto inmunitarios como paraneoplásicos puede permitir la identificación de enfermedades potencialmente tratables y el descubrimiento temprano de neoplasia asociada para iniciar el tratamiento que pueda impactar sobre el pronóstico.

10) REFERENCIAS

1. Dahm L, Ott C, Steiner J et al. Seroprevalence of Autoantibodies against Brain Antigens in Health and Disease. *Ann Neurol* 2014; 76: 82-94
2. Levin EC, Acharya NK, Han M, et al. Brain-reactive autoantibodies nearly ubiquitous in human sera and may be linked to pathology in the context of blood-brain barrier breakdown. *Brain Res* 2010; 1345: 221–232.
3. Ramirez A, Zeigler W, Desai N et al. Treatable Causes of Cerebellar Ataxia. *Movement Disorders*, 2015; 00 (00): 1-10
4. Dalmau J, Rosenfeld M. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008; 7: 327-40
5. Dale R, Brilot F. Autoimmune Basal Ganglia Disorders. *Journal of Child Neurology* 2012; 27 (11): 1470-1481
6. Briani C, Vitaliani R, Grisold W et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; 76: 705-710
7. Markakis I, Alexopoulos H, Pouloupoulou C, Akrivou S et al. Immunotherapy responsive limbic encephalitis with antibodies to glutamic acid decarboxylase. *Journal of the Neurological Sciences* 2014; 343: 192-194
8. Dogan O, Deuretzbacher D, Haensch C et al. Limbic encephalitis due to GABA and AMPA receptor antibodies: a case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 0: 1-8
9. Day G, Laiq S, Tang-Wai D et al. Abnormal Neurons in Teratomas in NMDAR Encephalitis. *JAMA Neurol* 2014; 71 (6): 717-724
10. Ferracci F, Fasseta G, Butler M, Floyd S, Solimena M, De Camilli P. A novel antineuronal antibody in a motor neuron syndrome associated with breast cancer. *Neurology* 1999; 53 (4): 852-855
11. Mata S, Muscas GC, Cincotta M, Bartolozzi M, Ambrosini S, Sorbi S. GAD antibodies associated neurological disorders: Incidence and phenotypic distribution among neurological inflammatory diseases. *Journal of Neuroimmunology* 2010; 227: 175-177
12. Baizabal J, Jankovic J. Movement Disorders in Autoimmune Diseases. *Movement disorders* 2012; 27 (8): 935-946
13. Berger B, Bischler P, Dersch R, Hottenrott T, Rauer S, Stich O. Non classical paraneoplastic neurological syndromes

associated with well characterized anti-neuronal antibodies as compared to classical syndromes- More frequent than expected. Journal of the Neurological Sciences 2015; 352: 58-61

14. Poewe W, Djamshidian A. Movement Disorders in Systemic Diseases. NeuroClin 2015; 33: 269-297

15. Distad J, Weiss M. Paraneoplastic Motor Neuron Disease Associated With Purkinje Cell Autoantibody Type 1. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2010; 12 (1)